

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1896

THÈSE

N°

60

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 26 Novembre 1896, à 1 heure

PAR

Pierre DUMAS

Ancien externe des Hôpitaux

SÉRO-DIAGNOSTIC

DE WIDAL

DANS LA

FIÈVRE TYPHOÏDE

Président : M. DIEULAFOY, professeur.

Juges : MM. LABOULBÈNE, professeur.

MÉNÉTRIER et ACHARD, agrégés.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur
les diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS

Imprimerie de la Faculté de Médecine

HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1896

60
FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1896

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 26 Novembre 1896, à 1 heure

PAR

Pierre DUMAS

Né à Thiers (P.-de-D.), le 12 septembre 1870.

Ancien externe des Hôpitaux

SÉRO-DIAGNOSTIC

DE WIDAL

DANS LA

FIÈVRE TYPHOÏDE

Président : M. DIEULAFOY, professeur.

Juges : MM. LABOULBÈNE, professeur.

MÉNÉTRIER et ACHARD, agrégés.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

Imprimerie de la Faculté de Médecine

HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1896

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	N.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DIEULAFOY.
Pathologie chirurgicale	DEBOVE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	Mathias DUVAL
Pharmacologie	TERRIER.
Thérapeutique et matière médicale	FOUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée	LABOULBÈNE.
	STRAUS.
	SEE (G.)
Clinique médicale	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
	GRANCHER.
Maladies des enfants	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des mala-	FOURNIER.
dies de l'encéphale	RAYMOND.
Clinique des maladies cutanées et syphilit.	TILLAX.
Clinique des maladies du système nerveux ..	BERGER.
	DUPLAY.
Clinique chirurgicale	LE DENTU.
	GUYON.
Clinique des maladies des voies urinaires ..	PANAS.
Clinique ophthalmologique	TARNIER.
Clinique d'accouchement	PINARD.
	M. PAJOT.

Professeur honoraire..

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GLEYS.	RICARD.
ALBARRAN.	HARTMANN.	ROGER.
ANDRÉ.	HEIM.	SEBILEAU.
BAR.	LEJARS.	THIERY.
BONNAIRE.	LETULIE.	THOINOT.
BROCA.	MARFAN.	TUFFIER.
CHANTEMESSE.	MARIE.	VARNIER.
CHARRIN.	MENETRIER.	VILLEJEAN
CHASSEVANT.	NELATON.	WALTER.
DELBET.	NETTER.	WEISS.
GAUCHER.	POIRIER, chef des	WIDAL.
GILBERT.	trav. anatomiques.	WURTZ.
GILLES DE LA TOURETTE.	RETTERRER.	

SECRÉTAIRE DE LA FACULTÉ : M. CH. PUPIN.

Par délibération, en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DIEULAFOY

Médecin des hôpitaux

Membre de l'Académie de médecine

Officier de la Légion d'honneur

PRÉLIMINAIRES

Le 26 juin dernier, M. Widal présentait à la Société médicale des hôpitaux une méthode nouvelle de diagnostic permettant de reconnaître la fièvre typhoïde en cherchant simplement comment le sérum, voire même une goutte de sang d'un malade, agissait sur une culture en bouillon de bacille d'Eberth et donnait à cette méthode le nom de « *séro-diagnostic* ».

Dans les séances du 3 et du 26 juillet, M. Widal revenait sur la question, qu'il exposait tout au long le 6 août au congrès de Nancy.

Dans une série de travaux, MM. Widal et Sicard poursuivaient ensuite l'étude du phénomène et se livraient à son sujet à des recherches chimiques et expérimentales ; ils le retrouvaient dans diverses humeurs de l'économie et apportaient le 10 octobre, à la Société des hôpitaux, une statistique importante.

Quelques jours après la première communication de M. Widal, M. Dieulafoy rapportait à l'Académie de médecine les premières observations confirmatives et prédisait tous les services que la nouvelle

méthode allait rendre à la clinique et à la nosographie. M. Rendu, de son côté, donnait immédiatement des faits confirmatifs, puis les observations se multiplièrent, si nombreuses en France d'abord, puis à l'étranger, qu'en quatre mois quelques centaines ont déjà été publiées en Europe et en Amérique.

Le séro-diagnostic a donc fait ses preuves ; désormais il est établi que la médecine vient d'être dotée d'une méthode nouvelle permettant de reconnaître avec certitude la fièvre typhoïde, dont le diagnostic clinique est parfois si épineux.

La méthode ne s'est pas montrée seulement applicable à la fièvre typhoïde, et déjà MM. Achard et Bensande ont prouvé qu'elle pouvait s'étendre au choléra asiatique.

Ayant eu l'occasion de rencontrer quelques cas inédits de séro-diagnostic de la fièvre typhoïde, il nous a paru intéressant de les réunir, de les comparer à ceux déjà publiés, de retracer l'histoire du séro-diagnostic, qui, bien que de date récente, est déjà chargée de faits, et de montrer son importance au point de vue pratique comme au point de vue doctrinal.

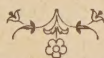
Mais, avant d'aborder notre sujet, qu'il nous soit permis, arrivé au terme de nos études, d'adresser tous nos remerciements aux maîtres qui nous ont guidé et encouragé dans notre tâche et nous ont initié aux difficultés de la clinique : à MM. Gagnon, Bousquet, Fouriaux, Tixier, qui furent nos premiers maîtres à

l'école de Clermont, et dont les leçons resteront toujours présentes à notre mémoire ; à MM. Raymond et Brissaud, professeurs agrégés, qui, en nous montrant les difficultés de la pathologie nerveuse, nous ont appris à les surmonter, à M. Blum, professeur agrégé, pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner et les principes de chirurgie qu'il a su nous enseigner, à M. Porak, membre de l'Académie de médecine, pour son enseignement de clinique obstétricale.

Nous n'oublierons pas d'adresser un souvenir ému à la mémoire du professeur Ledru, de Clermont, notre premier maître.

Que M. Sicard, notre ami, qui nous a aidé de ses conseils, croie à toute notre sympathie.

Monsieur le professeur Dieulafoy a bien voulu accepter la présidence de notre thèse. C'est un grand honneur pour nous ; nous le prions d'agréer ici toute notre reconnaissance.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554032_0064

HISTORIQUE

Avant de retracer l'histoire du séro-diagnostic, il nous paraît indispensable de résumer les faits de laboratoire longtemps controversés, d'où M. Widal a fait sortir sa méthode.

I. — *Histoire de la question de l'action du sérum sur les microbes avant la découverte du séro-diagnostic.*

Fodor, Nuttal et Nissen montrèrent, il y a quelques années, que le sérum de lapins vaccinés contre certaines infections, contre le charbon, par exemple, ne permettait pas le développement du microbe pathogène. De là naquit la théorie humorale de l'immunité qui fut opposée à la théorie cellulaire soutenue par Metschnikoff et ses élèves. Cette théorie humorale fut encore défendue par Büchner, Lubarsch, Behring, Charrin et Roger (1).

(1) Développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés.—Charrin et Roger. Soc. de biol., 1889.

Deux ans plus tard, en 1891, M. Metschnikoff (1) fit semblable constatation sur le sérum des animaux vaccinés contre le vibron qui porte son nom ou contre le pneumocoque (2).

M. Issaëf, en 1893, confirma le fait en opérant sur le sérum des animaux immunisés contre un vibron spécial. M. Metschnikoff (3) n'ayant pu constater le phénomène avec le sérum d'animaux immunisés contre la pneumo-entérite des porcs, ne put le généraliser, et le fait resta sans portée, presque dans l'oubli jusqu'en 1895.

A cette époque, Pfeiffer (4) étudiant, au double point de vue de la vaccination du choléra et du diagnostic du bacille cholérique, la péritonite déterminée chez le cobaye par l'inoculation dans le péritoine du vibron cholérique, découvrit le phénomène suivant qui porte son nom.

Si l'on inocule dans le péritoine d'un cobaye vacciné contre le choléra 1 centimètre cube de vibrions cholériques, et si, au bout de quelques minutes on examine une goutte de l'exsudat péritonéal, on voit que les vibrions mobiles se sont transformés en granules ronds et immobiles. Ce fait, pour Pfeiffer, démontrait l'existence d'un pouvoir bactéricide dans les humeurs.

(1) Annales Pasteur, 1891, p. 473 et 474.

(2) Annales Pasteur, 1893.

(3) Annales Pasteur, 1872.

(4) Société de biologie 1889, p. 667.

Bordet (1) fut le premier à reproduire « *in vitro* » le phénomène de Pfeiffer en mélangeant une trace de culture à une goutte de sérum provenant d'un animal vacciné. Pour lui, il existait dans le sérum des animaux vaccinés contre le choléra, une substance bactéricide d'origine leucocytaire pouvant altérer « *in vitro* » les vibrions cholériques.

Pfeiffer et Koll (2) ont montré, il y a quelques mois, que le sérum des animaux immunisés contre l'infection typhique, ainsi que le sérum des convalescents de fièvre typhoïde injecté dans le péritoine des cobayes en même temps qu'une culture de bacille d'Eberth, possédait la propriété d'immobiliser, d'agglutiner et de déformer rapidement les microbes répandus dans la séreuse.

Depuis le commencement de cette année, Grüber (3) et Durham (4) ont montré en diverses publications que le sérum des animaux immunisés contre l'infection typhique avait le pouvoir d'immobiliser et de réunir en amas « *in vitro* » les bacilles d'Eberth répandus dans un liquide, mais n'avait pas d'action aux mêmes doses sur diverses espèces de coli-bacille.

(1) Annales de l'Institut Pasteur, 1895, p. 296.

(2) Pfeiffer et Koll. Ueber die specifische Immunitätsreaction, Zeitschrift für Hygiene, 1896, B. 21. H. 2. p. 203.

(3) Grüber. Active und passive Immunität gegen Cholera und Typhus, etc. — Wiener klinische Wochenschrift 1895, nos 11 et 12, p. 183 et 201.

(4) Durham. Société royale de Londres, 3 janvier 1896.

Pfeiffer et Koll (1) ont ensuite montré à leur tour que le sérum d'animaux immunisés, mélangé au bouillon et ensemencé avec le bacille typhique, donnait, après 24 heures de séjour à l'étuve, une culture clarifiée par la précipitation des bactéries, de petits flocons réunis pour la plupart au fond du tube.

Un peu plus tard encore, Grüber et Durham (2) reprenaient la question, mais, cette fois, avec quelque restriction, ils ne trouvaient pas dans le phénomène un caractère de spécificité absolue.

Dans un mémoire paru dans les « Annales de l'Institut Pasteur », le 24 avril 1896, M. Bordet, étudiant l'amoncellement des microbes et la clarification des bouillons de culture par le sérum des animaux vaccinés, ne voyait là qu'un phénomène d'origine moléculaire sans grande importance, auquel on ne pouvait reconnaître les avantages de la spécificité. Il montrait, par exemple, qu'en ajoutant quelques gouttes du sérum d'un animal au sérum contenant encore quelques globules rouges d'un animal d'une autre espèce, les globules rouges s'amoncellaient.

Au moment où M. Widal a repris la question, le phénomène d'agglutination n'était donc considéré

(1) Pfeiffer et Koll. Zur differential Diagnose des Typhus, bacillen, etc. — Deutsche medicinische Wochenschrift (9 mars 1896, p. 185).

(2) Eine neue Methode zur raschen Erkennung, etc. — Münchener medicinische Wochenschrift, 31 mars 1896, p. 285.

que comme une réaction d'immunité « *Immunitæts-reaction* » n'apparaissant que chez les animaux vaccinés. Sa spécificité n'était pas établie, et la propriété agglutinative était confondue avec les propriétés préventive et bactéricide.

Du même coup, il montra que le phénomène d'agglutination était déjà une réaction d'infection apparaissant au cours même de la maladie et que devant une maladie aussi essentiellement humaine que la fièvre typhoïde, il ne fallait pas comparer le sérum d'animaux, mais le sérum d'hommes étant ou n'étant pas sous l'influence de l'infection typhique. Il prouva ainsi la spécificité de la réaction en s'appuyant sur l'observation humaine, et l'appliquant à la pratique, créa le séro-diagnostic.

Plus tard, avec M. Sicard, il démontre l'existence de la réaction dans diverses humeurs de l'économie, recherche la nature de la substance agglutinante et, dans une étude sur le sérum des convalescents de fièvre typhoïde, prouvant que la propriété agglutinative et la propriété bactéricide sont loin de marcher de pair dans un même sérum, touche par là au problème de l'immunité.

II. — Découverte du séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. — Confirmation en France et à l'étranger.

C'est le 26 juin dernier que M. Widal présente à la Société médicale des Hôpitaux sa méthode nouvelle

pour le diagnostic de la fièvre typhoïde qu'il propose d'appeler séro-diagnostic. Il fait voir que le procédé est simple, rapide, ne nécessitant aucun matériel de laboratoire, pas même de matières colorantes ; qu'il suffit d'avoir à sa disposition des cultures pures en bouillon de bacille d'Eberth et de rechercher comment le sérum, voire même une goutte de sang d'un malade, réagit sur cette culture.

Depuis cette découverte, quoique toute récente, de nombreuses observations ont été publiées, tant en France qu'à l'étranger. C'est la succession de ces faits que nous voulons grouper avant d'aborder la question de technique.

MM. Dieulafoy, Achard, Rendu, ont été les premiers à apporter des observations confirmatives.

Puis M. Dieulafoy, envisageant la question à un point de vue plus général, faisait ressortir toute l'importance de la réaction de Widal et montrait tous les services qu'elle pouvait rendre à la clinique, pour le diagnostic, souvent si épineux, des fièvres synoques, des fièvres continues, des embarras gastriques fébriles.

Dans la séance du 5 juillet (1) MM. Widal et Rendu rapportent des cas où ce tableau clinique était au complet celui de la dothiéntérie ; mais la réaction de Widal manquait, un autre diagnostic put être porté, et les événements firent voir qu'il s'agissait

(1) Société médicale des Hôpitaux, 5 juillet 1895.

dans un cas, d'une endocardite, dans l'autre, d'un embarras gastrique fébrile.

MM. Nicolle et Halipré (1) publient dans la « Normandie médicale » le 15 juillet, trois nouveaux cas à résultat positif et indiquent, comme milieu préférable à la culture typhique, le bouillon peptonisé à 1 0/0.

Une erreur d'interprétation leur fait croire à la nouveauté d'un procédé (2) que M. Widal avait décrit dès sa première communication.

Dans la séance du 24 juillet à la Société médicale des Hôpitaux, MM. Achard et Bensaupe, Lemoine, Menetrier, Siredey (3) confirment par de nouvelles observations la valeur de la réaction agglutinative. M. Lemoine, notamment, ayant été à même d'étudier une petite épidémie de typhoïde et d'embarras gastrique, constate que l'épreuve du séro-diagnostic lui fut dans ces circonstances d'une utilité incontestable.

M. Chantemesse apporte à la séance de la Société anatomique suivante un total de 11 cas avec séro-diagnostic positif et MM. Josué et Leclerc (4) trouvent la réaction dans le sang d'un typhique après la mort.

Puis au congrès de Nancy, M. Widal expose

(1) Normandie médicale, 15 juillet 1895. Nicolle et Halipré, Séro-diag. de la fièvre typh.

(2) Nicolle et Halipré. Presse médicale, n° 60. — Widal, Presse médicale n° 61.

(3) Société médicale des Hôpitaux, 24 juillet 1896.

(4) Presse médicale (29 juillet 1896). Congrès de Nancy. Séro-diagn. de la fièvre typhoïde de Widal. In extenso. In Presse médicale, n° 65, p. 387.

l'état de la question et présente une statistique des plus importantes. Il avait pu constater le phénomène agglutinatif chez 22 typhiques. Après avoir décrit les procédés dont il se servait, discuté les dates d'apparition du phénomène, constaté sa variabilité au cours ou longtemps après la convalescence, il résume les recherches entreprises avec son interne M. Sicard sur les propriétés agglutinatives de certaines humeurs des typhiques, le sang et le sérum desséchés, la sérosité des vésicatoires, les larmes, l'urine. Il rappelle que la réaction a été constatée dans le lait des nourrices atteintes de dothiéntérie, qu'elle manquait au contraire dans le sang de leurs nourrissons (Achard et Bensaude, Thiercelin et Lenoble).

A ce même congrès, Vedel, Bosc citent également des faits positifs, et Haushalter ayant mis 45 fois en pratique le séro-diagnostic chez des enfants, rapporte que chez 27 d'entre eux il a pu déceler la nature éberthienne de la maladie. Presque tous ces observateurs ont fait en même temps l'épreuve du sérum typhique sur le coli-bacille, et confirmant les expériences de M. Widal entreprises à ce sujet, ont fourni une preuve de plus, ajoutée à tant d'autres de la dualité du bacille d'Eberth et du coli-bacille, thèse démontrée déjà en 1890, par MM. Chantemesse et Widal.

Après le congrès de Nancy, M. Etienne (1) rapporte

(1) Etienne. Presse médicale, n° 75, 15 sept. 1876, p. 465.

un cas intéressant au point de vue doctrinal, l'absence de la réaction agglutinante par le sang d'un fœtus issu d'une mère morte de fièvre typhoïde hypertoxique, MM. Widal et Sicard devaient montrer plus tard que ce fait ne peut être généralisé. Ils ont en effet retrouvé la propriété agglutinative au moment de la naissance dans le sang du cœur des petits d'une lapine inoculée depuis six jours. En ce temps, où la perméabilité du placenta est l'objet de théories nombreuses, il était intéressant de constater qu'il ne joue pas toujours le rôle de filtre parfait.

On commençait ainsi à étudier le phénomène en lui-même, et à préciser son mode d'action vis-à-vis d'autres humeurs de l'économie et à en déterminer la nature. Les auteurs précédents (1) font porter leurs recherches non plus seulement sur le sang et le sérum desséchés, la sérosité des vésicatoires, l'urine, mais l'étendent à la bile, au liquide céphalo-rachidien, des vésicules séminales, aux sérosités péricardique, pleurale, péritonéale, et surtout aux larmes et à l'humeur aqueuse ; ils tirent

(1) Widal et Sicard. Recherches sur la nature de la substance agglutinative et sa fixation sur des albuminoïdes du sang et des tumeurs des typhiques. — Presse médicale, 30 sept. 1896, n° 80. — Widal et Sicard. Recherches sur les propriétés agglutinatives et bactéricides du sérum des convalescents. Presse médicale, 10 oct. 1896.

de ce travail des déductions concluantes au point de vue des doctrines humorales et phagocytaires.

Ils sont ainsi amenés après toute une série d'expériences minutieuses à prouver la fixation de la substance agglutinante sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques. Ils démontrent que les globules blancs ne doivent pas, dans la production du phénomène, jouer le rôle principal, mais ils constatent que les substances albuminoïdes telles que le fibrinogène, la globuline ou la caséine isolées des humeurs d'un typhique, enlèvent à la liqueur la propriété agglutinante et la retiennent au moins en partie, qu'elles l'abandonnent dans leur solution et la fixent de nouveau sur leur précipité.

En même temps, sur de la ouate, MM. Achard et Bensaude (1) filtrent le sang après addition d'extrait de sangsue, et constatent que les leucocytes vivants n'ont pas retenu en eux le pouvoir agglutinatif.

Après ces travaux importants parus sur la question du séro-diagnostic, nous devons signaler de nouvelles observations de MM. Villiès et Battle (2) qui, dans un cas, trouvent la réaction positive chez

(1) Achard et Bensaude. Sur la présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et divers liquides de l'organisme. Presse médicale n° 80.

(2) Villiès et Battle. Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde, n° 84 — 14 oct. 1896.

un soldat rapatrié de Madagascar, n'ayant jamais eu la dothiéntérie, et atteint là-bas de fièvre intermittente. Ces auteurs se demandent si ce malade n'a pas été sous le coup d'une infection typho-malarienne ?

Enfin, dans ces derniers temps, M. Catrin (1) présente une statistique de 36 cas de fièvre typhoïde dans lesquels la réaction s'est toujours montrée positive. Il cherche à établir une relation entre l'intensité et la rapidité de l'agglutination, ou la lenteur de la formation des amas, et les formes graves ou légères de la dothiéntérie. M. Widal avait déjà montré qu'il ne pouvait être question de séro-pronostic, la réaction se rencontrant parfois plus intense dans les cas de typhoïdette avec guérison rapide que dans les cas de fièvre typhoïde grave. M. Thiroloix (2), tout récemment de l'examen de 21 cas de fièvre typhoïde, ne peut tirer, lui non plus, une valeur pronostique de la réaction agglutinante du sérum sur le bacille d'Eberth.

Nous aurons fini avec les travaux parus en France sur le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde, quand nous aurons cité les noms de Auché et Roucaud (3) de Bordeaux, qui rapportent 4 cas de séro-diagnostic

(1) Séro-diagnostic et séro-pronostic de la fièvre typhoïde, Catrin n° 85, 17 oct. 1896 (Couverture).

(2) Séro-diagnostic, fièvre typhoïde. Thiroloix, Presse médicale, n° 90, 4 nov. 1896.

(3) Auché et Roucaud. Journal de Médecine de Bordeaux, 30 août.

positif. Ils trouvent la réaction dans le liquide céphalo-rachidien et la bile, d'un malade mort de fièvre typhoïde; cette réaction, ajoutent-ils, n'a été donnée ni par le liquide d'une pleurésie, ni par le sérum d'un malade atteint d'embarras gastrique fébrile.

Ainsi plus d'une centaine d'observations sur le séro-diagnostic se sont jusqu'à présent succédées en France, toutes apportant avec elles une preuve de plus de la valeur de la réaction et des services qu'elle peut rendre à la clinique.

Nous allons voir qu'à l'étranger, non seulement les cliniciens constatent la simplicité de la méthode et la rigueur du phénomène, mais les hygiénistes cherchent à l'appliquer comme moyen de contrôle.

Dès les premiers jours de septembre, dans le *New-Orléans Medical*, en Amérique, M. Dupaquier (1) vulgarise la méthode du séro-diagnostic et voudrait qu'on l'appliquât en grand, en Algérie et à Madagascar, où le diagnostic des fièvres continues, paludéennes ou typhiques est parfois si difficile.

Puis, en Italie, presque en même temps, Bebi (2) et Pugliesi (3), l'un le 23 septembre, l'autre le 2 octo-

(1) *New Orléans Medical and surgical journal*. Séro-diagn. de la fièvre typhoïde. Dupaquier, septembre 1896.

(2) Bebi. *Gazetta degli ospedali*, 20 septembre, n° 113. *Sero-diagnostica del tifo*.

(3) Pugliesi. *Riforma medica*. Sur le diagnostic du typhus par le sérum, 28 octobre, page 117.

bre, donnent le résultat de leurs recherches sur la question.

Bebi examine d'heure en heure les tubes de culture de bacille d'Eberth auxquelles on a ajouté du sérum typhique, il voit l'agglomération ne se produire nettement qu'après 24 heures. Pour lui, la proportion de choix pour la mise à l'étuve, n'est pas 1 goutte de sérum pour 10 de culture, mais bien de 1 pour 10.

Pugliesi fait l'épreuve du séro-diagnostic dans son service pour 16 cas suspects. Il trouve la réaction positive dans 13 cas. Dans les 3 autres, l'évolution de la maladie fit, en effet, voir qu'il s'agissait de tuberculose, ou d'embarras gastrique. Il obtint la réaction dans 1 cas au 5^e jour, dans un autre au 3^e jour après le début. Après avoir publié la plupart des observations en détail, il exprime, en terminant, l'espoir d'arriver au séro-pronostic, par l'examen minutieux de la réaction agglutinante.

En Belgique, Thoelen et Milles (1), sous la direction du professeur Rommelaër, constatent la netteté du phénomène dans quatre cas, suivant les deux procédés.

En Angleterre, paraît dans le *Lancet* du 19 septembre, un article de M. Grünbaum, sur l'utilisation

(1) Clinique belge. (Thoelen et Milles). Quelques nouvelles applications de la méthode de séro-diagnostic de Widal, 3 septembre 1896.

de l'action agglutinante du sérum humain pour le diagnostic de la fièvre typhoïde. Cet auteur à plus de 3 mois de la découverte du séro-diagnostic semble compliquer à plaisir la méthode si simple que nous a donnée M. Widal. Il emploie un système particulier de tubes en U, avec centrifugation, aspirateur, et rend presque impraticable un procédé à la portée de tous.

Au Canada (1), le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde vient d'être employé sur une vaste échelle.

Dans le but de se rendre compte des services que la méthode peut rendre à l'hygiène publique, le conseil d'hygiène de la province de Québec a organisé un service de diagnostic de la fièvre typhoïde analogue à celui qui fonctionne déjà pour la diphtérie.

S'appuyant sur les expériences de MM. Widal et Sicard qui ont démontré les propriétés agglutinatives du sang et du sérum desséchés des typhiques, le conseil d'hygiène de Québec a adressé une circulaire en anglais et en français à tous les médecins de la Province.

Dans l'enveloppe contenant cette circulaire se trouve une seconde enveloppe de couleur verte, portant imprimée l'adresse du laboratoire. Cette enve-

(1) Conseil d'hygiène de Québec, Wyatt Johnston.

loppe est destinée au « nécessaire » se composant lui-même d'une autre enveloppe contenant le papier stérilisé qui doit recevoir le sang à examiner.

Sur cette enveloppe est imprimée au recto un questionnaire très complet et très pratique portant sur : date, sexe, âge, résidence du patient, période de la fièvre ; — diarrhée et rate tuméfiée ? sensibilité, iliaque fièvre, — délire, tâches rosées, cas légers, ordinaires, sévères. Opinion du médecin sur la nature probable de la maladie. Le malade a-t-il déjà eu la typhoïde et quand. Indiquer l'origine probable de l'infection ?

Comme on le voit cette organisation est très simple et digne en tous points d'être imitée. Il est à souhaiter que nos services d'hygiène s'en inspirent. Nous nous permettrons cependant de formuler à ce propos les critiques suivantes :

Le sang desséché peut assurément donner des résultats, mais ils sont incertains, car le phénomène de l'agglutination n'est jamais aussi net qu'avec le sang ou le sérum frais, comme MM. Widal et Sicard l'ont dit à la Société Médicale des Hôpitaux du 8 Juillet dernier. Il y aurait tout intérêt à examiner du sang frais, soit d'emblée, soit dans un laboratoire même éloigné, l'expédition pouvant se faire très facilement dans de petits tubes stérilisés (bouillis), bien bouchés.

C'est sur cette application directe du séro-dia-

gnostic, en tout comparable à l'envoi de fausses membranes ou de crachats suspects, que chronologiquement nous terminerons l'historique du séro-diagnostic en France et en Europe.



Etude clinique du séro-diagnostic **De la technique et des divers procédés**

M. Widal, dès sa première communication, décrit plusieurs procédés permettant de déceler la réaction. Le plus pratique est sans contredit celui de l'examen extemporané.

C'est lui que nous allons décrire tout d'abord, nous réservant de revenir plus tard sur les autres.

Premier procédé

I. — Technique de l'examen extemporané

Rien n'est plus facile que de mener à bien la recherche du séro-diagnostic. Il suffit au praticien d'avoir à sa disposition : 1° une lancette 2° un petit godet, (godet de l'hématimètre) ou un verre de montre ou au besoin un dé à coudre (Widal); 3° une culture en bouillon de bacille d'Eberth, culture vieille de 1 à 3 jours.

4° Un microscope avec lames et lamelles.

On pique le bout du doigt, puis on attend quelques minutes la séparation du caillot et du sérum, on mélange 1 à 2 gouttes de ce sérum à 10 gouttes

de la culture typique, on regarde au microscope, et l'examen extemporané est terminé.

Nous allons pourtant examiner minutieusement les divers temps de cet examen, pour ceux qui n'auraient pas eu l'occasion de pratiquer encore le séro-diagnostic.

Piqûre du doigt. — Il suffit d'un peu d'habitude pour se convaincre qu'il est très aisé de recueillir 10 à 15 gouttes de sang, dose largement suffisante pour l'examen extemporané. De légères précautions sont cependant à prendre, on peut faire usage de soins aseptiques ou antiseptiques, on peut se servir de lavage au sublimé, ou d'un lavage à l'eau savonneuse simple, à la seule condition de bien essuyer et sécher la région à piquer. Il vaut mieux s'abstenir de lavage à l'alcool ou l'éther. Le doigt ainsi préparé, il est préférable de laisser pendant 1 ou 2 minutes, le bras pendre, en dehors du lit de façon à provoquer la stase sanguine.

Puis, sans mettre de lien constricteur, en serrant, avec les doigts seuls, l'extrémité phalangienne, on pique d'un coup sec la pulpe digitale. On n'a plus dès lors qu'à exprimer méthodiquement le doigt de la racine jusqu'au voisinage de la piqûre qu'à *traire* (Widal), pour ainsi dire, le doigt. L'autre main tend le godet pour recueillir les gouttes de sang, qui, autant que possible, doivent tomber perpendiculairement au fond du petit tube sans baver sur ses parois.

Dix, quinze, vingt gouttes de sang sont ainsi recueillies.

II. — *Séparation du sérum et du caillot.*

Au bout de 15, 20, 30 minutes, le sérum se sépare du caillot qui se rétracte. On peut quelquefois au premier abord croire à l'absence de formation du sérum même après repos prolongé du petit tube, mais il suffit alors de mobiliser le caillot à l'aide d'un instrument quelconque, qui en fait le tour, pour voir le sérum apparaître bientôt.

III. — *Mélange du sérum à la culture typhique.*

Dans la culture en bouillon de bacille d'Eberth, on prélève par aspiration au moyen d'une pipette stérilisée une certaine quantité de liquide. On en laisse tomber dix gouttes au fond d'un tube à essai quelconque, d'un verre de montre, d'une lame creuse. Il n'est pas nécessaire que ces derniers objets soient stérilisés, pourvu qu'ils soient rigoureusement propres et bien secs. Puis, par aspiration encore, ou par simple capillarité on va puiser une petite partie du sérum à examiner, dont on laisse tomber 1 goutte dans les dix de culture précédentes. Si cette goutte de sérum a bavé sur les parois du tube avant d'attein-

dre le fond, il faut avoir bien soin de la recueillir sur tout son trajet, grâce au liquide de culture que l'on peut ramener (par diverses positions du tube) le long de ce trajet.

IV. — *Inspection au microscope.*

Du mélange de la goutte de sérum aux dix gouttes de culture on peut (par aspiration au moyen d'une pipette ou par le fil de platine recourbé en anse), prélever immédiatement une gouttelette. Cette petite goutte est déposée sur une lame et bientôt recouverte d'une lamelle. Lame et lamelle doivent être rigoureusement propres. Parfois la goutte trop abondante déborde les bords de la lamelle, il suffit alors de retirer le surplus par imbibition d'un morceau de buvard.

Tout est dès lors prêt pour l'examen microscopique. Celui-ci peut se faire soit avec un objectif simple (le 7 de Leitz avec oculaire 3), soit avec l'objectif à immersion. La lumière ne doit pas être trop vive : l'examen à la lumière artificielle dans une chambre obscure est souvent préférable pour les débutants.

La mise au point faite (et cette mise au point est facilitée, si l'on a eu la précaution de prendre avec le sérum quelques globules rouges) deux types peuvent se présenter à l'œil de l'observateur : ou les

bacilles typhiques gardent toute leur mobilité et leur indépendance, animés des mouvements les plus variés ; ou au contraire ces bacilles perdent leur agilité ; et au lieu de s'agiter en tous les points de la préparation « ils sont groupés, agglutinés les uns aux autres, en amas, formant des îlots séparés par de larges espaces vides, où l'on trouve encore souvent quelques éléments mobiles et isolés (1). »

Le deuxième type en amas est le phénomène caractéristique de la réaction de Widal. C'est lui qui, bien observé, permet d'affirmer à coup sûr que le malade est ou a été en puissance d'infection typhique.

Widal. Société Médicale des Hôpitaux, 26 juin 1896.

Des quelques difficultés de l'interprétation microscopique

Telle est, en résumé, la marche à suivre pour l'examen extemporané d'un sérum suspect. Il suffira dans la grande majorité des cas à faire le diagnostic. Dans certains cas cependant, il peut se faire que le débutant soit embarrassé par l'aspect de la préparation au microscope.

On voit bien les amas, mais ils sont peu nombreux, disséminés ; un assez grand nombre de bacilles sont encore mobiles ; il est difficile de se prononcer.

Dans ces cas, dit M. Widal, attendez $1/4$ d'heure, $1/2$ heure ; puis regardez de nouveau la préparation. Après ce temps, le phénomène, lorsqu'il existe, est souvent plus apparent, de façon à permettre un diagnostic sûr. L'on peut encore changer la proportion du mélange, et au lieu d'une goutte de sérum pour 10 de culture, pousser jusqu'à 2 gouttes de sérum pour 10 de culture. Dans ces conditions, le phénomène qui tardait à apparaître pourra être plus facilement décelé.

Mais, il faut savoir que dans le premier cas les résultats peuvent être faussés si l'on regarde la préparation après un laps de temps dépassant une heure, la dessication se faisant assez rapidement entre lame et lamelle ; il faut savoir aussi, comme ces derniers auteurs nous l'ont appris que la proportion du sérum ne peut dépasser certaines limites, 2 gouttes de sérum pour 10 de culture étant le maximum. En effet du sérum d'individu bien portant ou atteint des maladies les plus diverses expérimenté avec 10 gouttes de culture typhique à la dose de 4 et 5 gouttes de sérum ont donné lieu à la formation de centres agglutinatifs. La proportion de 1 goutte de sérum pour 10 de culture, peut donc seule être employée en toute sécurité dans la pratique extemporanée du séro-diagnostic.



Deuxième procédé

C'est le procédé plus lent de la mise à l'étuve. Il peut servir comme moyen de contrôle, il peut surtout aider à mesurer la puissance agglutinative d'un sérum ; mais il n'est ni plus sensible, ni plus exact que le procédé extemporané. Il doit être considéré comme moyen d'étude et de recherches ; et au point de vue pratique il est toujours remplacé avantageusement par la méthode extemporance.

Ce deuxième procédé est celui que M. Widal fit connaître à sa première communication. C'était même le seul qui lui servait tout au début de ses recherches et avec lequel il obtint les cultures clarifiées qu'il montra à la société. Voici en quoi il consiste :

On mélange le sérum à du bouillon dans la proportion de 1 pour 10 ; onensemence avec du bacille d'Eberth et on met à l'étuve à 37°.

« En vingt-quatre heures et même en quinze
« heures, si la semence n'est pas trop ancienne, le
« tube a pris un aspect caractéristique ; les microbes
« se sont amassés au fond du tube, pour y former de
« petits flocons blanchâtres et laissent le bouillon
« presque complètement clair. Par agitation ces

« flocons n'arrivent pas à se dissoudre complètement
« ils laissent un précipité nageant dans le liquide
« sous forme d'une très fine poussière » (Widal).

L'examen microscopique donne donc des résultats importants ; il est cependant nécessaire, comme moyen de contrôle de recourir, à l'examen microscopique, qui montre que chaque grain de cette poussière est formé d'un amas de microbes immobilisés, agglutinés et souvent déformés. Si au contraire ce sérum provient d'un individu bien portant ou d'un malade n'étant pas sous l'influence de l'infection typhique, le bouillon deviendra uniformément trouble, et regardé par transparence, donnera cet aspect moiré tout à fait spécial dont nous avons déjà parlé ; l'examen microscopique ne décèlera en outre que des bacilles mobiles sans amas.

L'emploi de ce procédé exige, avons-nous dit, certaines précautions.

Il est nécessaire d'avoir du sérum aseptique. La piqûre du doigt doit être remplacée par la piqûre d'une veine du bras de préférence. Voici le *modus faciendi* de cette petite opération toujours très facilement supportée par les malades et qui n'a jamais été suivie d'accidents dans les services où elle est de pratique courante.

On employait anciennement une seringue aspiratrice munie d'un tube de caoutchouc terminé par

une aiguille de Pravaz. Le procédé était long, parfois difficile, nécessitant pour les débutants la présence d'un aide. M. Bensaude a montré que cet appareil compliqué, pouvait être avantageusement remplacé par un simple tube de caoutchouc suffisamment flexible d'une longueur de 12 à 20 centimètres à peu près, et d'un diamètre suffisant pour s'ajuster à frottement sur l'extrémité d'une aiguille de calibre moyen.

Le tube de caoutchouc muni de l'aiguille, (le tout soigneusement bouilli), le lac de la saignée placé sur le bras et la région du coude minutieusement aseptisée et lavée à l'éther, on pique de bas en haut la veine la plus apparente. Quoique la piqûre ait été faite à l'encontre du courant sanguin veineux, le sang ne tarde pas à s'écouler en grosses gouttes se succédant rapidement et qu'il est toujours facile de recueillir dans un tube stérile en ayant soin de laisser tomber les gouttes perpendiculairement au fond du tube sans les laisser baver sur les parois. Une quantité suffisante de sang recueillie (8 à 10 c. cubes), on retire l'aiguille tout en maintenant le doigt sur la petite plaie, on enlève la bande, et on obture avec un peu de collodion.

Le sérum ne tarde pas à se séparer, il est aseptique, il peut donc se conserver indéfiniment, pourvu qu'on ait le soin de ne pas le laisser en contact trop

longtemps avec le caillot et de le répartir, au bout de 2 à 3 jours, dans des tubes stérilisés. C'est ce sérum ainsi puisé aseptiquement que l'on traitera comme il a été dit plus haut,



Autres procédés.

M. Widal a encore décrit d'autres procédés que nous indiquerons pour mémoire. En principe, en effet, les deux premiers, le premier surtout, sont seuls utiles à connaître.

On peut, au lieu d'empêcher une culture de se développer normalement par l'addition de sérum typhique, ajouter quelques gouttes de sérum à une culture en pleine activité vieille de quelques jours. Dans ces conditions, la réaction peut être assez apparente pour que 6 gouttes de sérum mélangées à 4 cent. cubes de culture, par exemple, donnent, après deux ou trois heures dans le tube, laissé à la température de la chambre, des grumeaux assez caractéristiques à l'œil nu. En général, le précipité n'apparaît pas aussi rapidement. « Sa constatation est d'ailleurs inutile pour établir le diagnostic qui ne doit jamais être porté qu'après examen microscopique. » (Widal). Si en effet quelque temps après avoir fait le mélange, 1 heure ou 2 environ, on examine une goutte de la culture, le plus grand nombre des bacilles apparaissent immobiles agglutinés en amas caractéristiques, si l'on a employé du sérum normal. Un procédé consiste à délayer dans du bouillon une culture de ba-

cilles typhiques sur gélose, à l'additionner de quelques gouttes du sérum à examiner, et à chercher la réaction au microscope.

Enfin, comme nous le disions au début de notre thèse, il suffit de laisser tomber une goutte de sang dans une éprouvette contenant 10 gouttes de culture pour avoir la réaction au microscope.



Déductions et considérations pratiques.

De tous ces procédés ainsi décrits, le premier, le procédé extemporané, répétons-le, est le meilleur comme nous avons pu nous en convaincre dans le service de M. Vidal. C'est un procédé de pratique courante qui devrait être usité déjà dans chaque service d'hôpital. Le séro-diagnostic doit à ce point de vue-là se placer tout à côté de la recherche du bacille de Koch et de celle du bacille de Loëffler.

Mais nous objectera-t-on, il est besoin pour cela d'un laboratoire, il faut des cultures typhiques sans cesse renouvelées, des pipettes stérilisées.

Ces quelques objections pourront tomber devant les expériences suivantes, qui ont montré que si l'on tuait une culture de bacilles d'Eberth vieille de 1 à 2 jours, en l'exposant pendant une demi-heure à la température de 60°, ou en l'additionnant d'une goutte d'essence de moutarde ou mieux d'une goutte de formol pour 6 centim. cubes de bouillon, les bacilles continuent à s'agglomérer. Nous avons pu constater le phénomène sur des cultures, qui, ainsi traitées, ont été abandonnées 40 jours à la température du laboratoire.

Il sera donc toujours possible de se procurer une assez grande quantité de culture typhique réunissant ces conditions, pour permettre l'expérimentation dans un service durant plusieurs semaines.

De plus une culture typhique en bouillon assez

riche, à la sortie de l'étuve 24 heures après l'ensemencement, peut facilement servir à déceler la réaction durant 4, 5 et même 6 jours, si on la laisse à la température de la salle. On peut même, si l'on n'a pas d'étuve à sa disposition, rajeunir une culture déjà vieille, en ensemençant un peu de cette culture dans du bouillon stérile que l'on laisse dans une chambre à température un peu haute: 25° à 28°.

Le bacille d'Eberth se développe dans ces conditions plus lentement il est vrai, mais la culture sera au bout de quelques jours peut-être bonne à utiliser.

Mais si ces moyens peuvent être recommandés au clinicien qui a déjà quelque peu l'habitude du laboratoire et du séro-diagnostic, ils seraient plutôt nuisibles pour le débutant, qui serait exposé, en interprétant mal les faits, à commettre des erreurs de diagnostic.

Aussi, ne saurions-nous trop recommander à tous ceux qui seraient appelés à faire usage de ces petits artifices, de ne jamais oublier d'examiner au microscope la culture avant l'addition du sérum, et cette même culture après mélange. Ils auront ainsi un point de comparaison des plus importants.

Une culture, même jeune, n'ayant que 24 heures, peut présenter des faux amas, dont la présence peut faire commettre une erreur de diagnostic à un observateur peu expérimenté. Ils apparaissent parfois après agitation du tube et semblent venir alors du

dépôt accumulé au fond de la culture ; parfois encore ils semblent provenir d'un mince voile recouvrant la surface du liquide. *L'erreur sera toujours évitée, si, comme nous l'avons déjà dit, on se fait une règle constante de faire une préparation de la culture avant l'addition du sérum et d'examiner cette préparation après un certain temps de repos.*

Enfin, pour le praticien qui n'a à sa disposition ni microscope, ni culture d'Eberth, il lui sera toujours facile, M. Widal, de se procurer un tube de verre qu'il fera bouillir ou passera à la flamme d'une lampe à alcool, un bouchon bien propre, et d'envoyer en toute sécurité, dans un laboratoire, le sang ainsi recueilli après lavage antiseptique du doigt.

La réaction tout aussi nette peut, en effet, s'obtenir par le procédé extemporané, avec des sérums non pris aseptiquement, vieux de trois et même de plusieurs jours, et qui ont subi les secousses d'un voyage plus ou moins long. M. Widal nous a dit avoir obtenu une réaction des plus franches avec des sérums envoyés de province dans ces conditions.

Tout récemment, comme nous le rappelions dans l'historique, le conseil d'hygiène de la province de Québec a organisé un service de diagnostic de la fièvre typhoïde analogue à celui qui fonctionne déjà pour la diphtérie.

Nous ne parlerons que pour mémoire du ques-

tionnaire auquel les médecins doivent répondre (sexe, âge, fièvre, rate, taches rosées, diarrhée, etc.), en envoyant à un laboratoire spécial le sang recueilli. C'est là une organisation très simple digne en tous points d'être imitée, et il serait à souhaiter que nos services d'hygiène s'en inspirassent. Mais le point sur lequel nous voulons insister est le suivant : le conseil d'hygiène de Québec, rappelant les faits rapportés par MM. Widal et Sicard, sur les propriétés agglutinantes du sérum et du sang desséchés, préconisent, sans doute au point de vue de la facilité du transport, l'envoi de sang desséché ; à cet effet, à l'intérieur de l'enveloppe est un « nécessaire » contenant un papier stérilisé, qui doit recevoir la ou les gouttes de sang.

Ce serait là, en effet, un moyen d'envoi facile, si ces auteurs n'avaient prouvé que la réaction agglutinante n'était jamais aussi nette avec le sang desséché qu'avec le sang frais. Bien plus, ces auteurs avaient montré, en se servant de petits morceaux d'éponge que le sérum seul desséché semblait conserver plus longtemps ses propriétés que le sang desséché avec tous ses éléments.

Si nous nous sommes étendus sur ce sujet, c'est pour proscrire d'une façon absolue ce mode d'envoi ; l'expédition du sang en nature pouvant se faire très facilement dans de petits tubes bien bouchés (Widal).

DEUXIÈME PARTIE

La réaction dans ses rapports avec l'évolution de la dothiéntérie

Cette étude technique étant terminée, nous devons maintenant envisager la réaction de Widal dans les rapports qu'elle présente avec l'évolution de la dothiéntérie ; en d'autres termes rechercher à quelle époque de la maladie débute cette réaction ; ce qu'elle devient à la période d'état, si elle disparaît au cours de la convalescence.

Plusieurs centaines d'observations publiées maintenant tant en France qu'à l'étranger permettent d'aborder la question, sinon de la résoudre.

1° Moment d'apparition de la réaction dans le sang d'un typhique. — On ne peut formuler à cet égard de règle absolue. On sait combien il est difficile de préciser le début exact d'une fièvre éruptive et surtout de la dothiéntérie.

De plus quand on expérimente à l'hôpital, chez des malades peu soucieux de leur personne, et répondant souvent mal aux questions qu'on leur pose, on

se trouve très embarrassé pour fixer la date de début.

Il faut pourtant un criterium quand les taches rosées n'indiquent pas encore la fin du premier septenaire, et ce criterium la plupart des auteurs le trouvent dans le moment où le malade prend le lit.

En relisant toutes les observations françaises publiées jusqu'à présent (Widal, Dieulafoy, Achard et Bensaude, Rendu, Ménétrier, Chantemesse, Siredey, Etienne, Haushalter, Vedel, Bosc, Lemoine, Catrin, Villiès, et Battle, Thiroloix) nous avons pu nous convaincre que dans la grande majorité des cas, la réaction n'apparaît qu'à partir du 6^e ou 7^e jour de la maladie.

Certains auteurs, Villiès et Battle (1), notamment, l'ont décelée au 3^e jour de la maladie; Lemoine, Catrin, Thiroloix au 4^e; Widal, Achard, Haushalter au 5^e.

Nous avons dit ailleurs, comment à cette période il était possible de provoquer le phénomène, de hâter son apparition, en ajoutant aux 10 gouttes de culture typhique, 2 et même 3 gouttes du sérum suspect au lieu d'une goutte, et en examinant de nouveau la préparation au microscope au bout d'une demi-heure et une heure. Cette méthode réalise les conditions les plus favorables à l'apparition de la réaction.

Dans certains cas *exceptionnels* la réaction ne

(1) Villiès et Battle. Séro-diagn. de la fièvre typhoïde. Presse médicale, 14 octobre 1896.

s'obtient qu'au 11^e ou 12^e jour de la maladie ; il faut alors, et c'est un point sur lequel insiste tout particulièrement M. Widal, réitérer plusieurs jours de suite l'examen tant que les symptômes suspects persistent.

« Un résultat négatif obtenu avec le sérum d'un
« malade suspect fournit une probabilité contre le
« diagnostic de fièvre typhoïde, mais ce n'est qu'une
« probabilité surtout si la recherche n'a été faite que
« dans les premiers. La probabilité est d'autant plus
« grande que l'examen est pratiqué à une époque plus
« avancée de la maladie » (Widal).

Il ne faudra donc pas se hâter de se prononcer au début définitivement pour la négative ; mais avant de conclure, examiner, *répéter l'examen du sang.*

II. — *Constance de la réaction à la période d'état.*

Durant toute la durée de la période d'état, la réaction se montre dans toute sa netteté plus intense chez certains sujets que chez d'autres, mais en tous cas toujours assez prononcée pour permettre immédiatement le diagnostic, par l'examen extemporané
à 1 goutte p. 10.

III. — *Ce que devient la réaction pendant et après la convalescence*

C'est là un point important non seulement en ce qui concerne un diagnostic rétrospectif, mais surtout au point de vue de la pathologie générale et du problème de l'immunité : sujet que nous avons déjà soulevé au chapitre de l'histoire.

L'étude de la réaction agglutinante est plus difficile à poursuivre chez les convalescents que l'on perd souvent de vue à la sortie de l'hôpital.

MM. Widal et Sicard ont pu cependant examiner le sérum de seize malades apyretiques, deux depuis 19 jours, trois depuis 21 jours, trois depuis 24 jours, deux depuis 28 jours, deux depuis 31 jours, un depuis 37 jours, un depuis 39 jours, un depuis 42 jours et un enfin depuis 6 mois. Le sang de la plupart de ces malades avait été examiné à plusieurs reprises au cours de la convalescence.

Chez deux de ces malades seulement ces auteurs ont pu assister à la disparition complète du phénomène : l'un était au dix-huitième, l'autre au vingt-quatrième jour de la défervescence. Des examens successifs ont montré la disparition graduelle de la réaction agglutinative. Dans ces 2 cas, il s'agissait de formes légères ayant évolué l'une en vingt et un jours, l'autre en moins de trois semaines.

« Chez beaucoup de convalescents, quinze à
« trente jours après le début de la défervescence, le
« phénomène commence à s'atténuer. Parfois cepen-
« dant il semble pouvoir persister longtemps avec
« toute son intensité. Pour ne prendre qu'un exem-
« ple le sang de notre malade guéri depuis six mois
« possède encore une forte puissance agglutinative.
« Cet homme a souffert il est vrai d'une dothiènen-
« térie très grave à double rechute. L'étude attentive
« et longtemps poursuivie d'un grand nombre de
« convalescents pourra seule nous dire si la persis-
« tance plus ou moins longue du phénomène présente
« un rapport constant avec la durée et la gravité de
« la maladie. L'apparition plus ou moins précoce de
« la réaction agglutinative, aussi bien que sa persis-
« tance plus ou moins longue chez certains malades
« tient peut-être à une sorte d'idio-syncrasie, à une
« impressionnabilité plus ou moins grande du sérum
« de chacun de nous à l'influence des toxines micro-
« biennes qui imprègnent l'économie ».

M. Thiroloix tout dernièrement (1) signale encore
un convalescent de 8 mois dont le sang donne une
réaction des plus nettes.

Cette persistance du phénomène durant la con-

(1) Presse médicale. 4 nov. 1896, Thiroloix. Séro-diagn. de
la fièvre typhoïde.

valescence présente-t-elle un rapport avec la maladie et indique-t-elle que la réaction ait été plus intense au cours de la période d'état? Cette question nous amène à parler du séro-pronostic de la dothiénémie.



Séro-pronostic

M. Widal avait déjà remarqué que l'intensité de la réaction n'était nullement l'acteur de la gravité de la maladie ? Peut-on, du reste, affirmer qu'une fièvre typhoïde sera bénigne ou grave ? Jamais, pour ne prendre qu'un exemple, le séro-pronostic ne pourrait faire prévoir une perforation intestinale ou une hémorrhagie intestinale, accidents qui ne dépendent nullement de la gravité de la maladie, de l'intoxication, de l'état ataxo-adyamique, puisque dans le « typhus ambulatorium » les perforations ne sont pas des raretés.

M. Courmont prononça ensuite le nom de séro-pronostic au congrès de Nancy ; M. Catrin y revint à la Société médicale des hôpitaux. « Il semblait à ce dernier auteur que plus tardive et moins intense était la création et plus le pronostic semblait bénin » (1). Par contre, M. Thiroloix (2) dit tout récemment que, si dans les 4 cas de fièvre typhoïde terminés par la mort, la réaction lui a semblé plus rapide, les amas bacil-

(1) Catrin. — Revue médicale, n° 85, 17 août 1896. Séro-diagnostic et séro-pronostic de la fièvre typhoïde.

(2) Thiroloix. — Revue médicale, 5 nov. 1896. Séro-diagn. de la fièvre typhoïde.

lares plus considérables, la suppression des mouvements des bacilles plus complète, dans plusieurs autres cas graves *terminés par la guérison* ces mêmes réactions se sont montrées.

Nous concluons donc, avec MM. Widal et Thiroloix qu'il nous semble impossible de tirer une valeur pronostique de la réaction agglutinante du sérum typhique par bacille d'Eberth.



De la propriété agglutinante dans les diverses humeurs de l'économie

Nous n'avons jusqu'ici étudié que la réaction agglutinative du sérum des typhiques. Il était naturel de se demander si les autres humeurs de l'économie possédaient également ce pouvoir.

MM. Achard et Bensaude, et après eux MM. Thiercelin et Lenoble ont obtenu une réaction très marquée avec le lait de nourrices atteintes de fièvre typhoïde. MM. Widal et Sicard l'ont obtenue avec le lait de lapines, et le lait d'une chèvre inoculée avec le bacille d'Eberth.

La salive (Achard et Bensaude) les larmes, l'humeur aqueuse, l'urine, la bile, le liquide céphalo-rachidien, le liquide des vésicules séminales (Widal et Sicard) ont été tour à tour étudiés à ce point de vue.

La réaction s'est montrée inconstante avec l'urine, la bile, le liquide des vésicules séminales ; elle faisait défaut dans le liquide céphalo-rachidien et la salive.

Les larmes et l'humeur aqueuse ont été l'objet d'un travail spécial. On a pu dans ces deux milieux déceler le phénomène agglutinatif. Les larmes consti-

tuent une humeur toujours facile à recueillir. Dans l'angle interne de l'œil, au niveau du cul-dè-sac lacrymal, on peut constamment avec une pipette fine et à extrémité émoussée, en aspirer une goutte suffisante pour un examen extemporané. D'autre part, il suffit de faire respirer au malade des vapeurs d'ammoniaque ou de menthol, pour obtenir une sécrétion abondante. Mais on doit distinguer la sécrétion naturelle de la sécrétion provoquée, toutes deux se comportant différemment vis-à-vis du bacille. En effet, MM. Widal et Sicard ont examiné, à ce double point de vue, les larmes de 14 typhiques, dont 10 à la période d'état, 3 convalescents depuis trente à quarante-cinq jours, et le dernier guéri depuis sept ans d'une fièvre typhoïde grave. Tous avaient un sang donnant nettement la réaction. Ils ont pu constater que si le phénomène manquait totalement dans la sécrétion lacrymale naturelle de quatre de nos malades, même lorsqu'on poussait le mélange de 3 et 4 gouttes pour 10, il existait chez les dix autres typhiques : chez six d'entre eux à 1 goutte pour 10, chez trois à 2 gouttes pour 10, chez un autre seulement à 3 gouttes pour 10. Par contre, la sécrétion provoquée faisait disparaître la réaction chez onze d'entre eux; chez les trois autres, elle persistait, quoique atténuée. Chez un âne et chez cinq lapins immunisés, la sécrétion lacrymale donnait une réaction des plus nettes; chez deux lapins, il est vrai, elle n'apparaissait qu'après mélange de 2

gouttes de sécrétion pour 10 de culture. Les larmes de cinq personnes n'ayant jamais eu la fièvre typhoïde et de trois lapins normaux n'ont jamais donné ce phénomène.

L'humeur aqueuse recueillie à l'autopsie de trois typhiques n'a fourni que des résultats négatifs.

Par contre, 5 fois sur 9, l'humeur aqueuse de lapins immunisés donnait le phénomène à 1 goutte pour 10, et dans 2 cas seulement il était nécessaire d'ajouter 2 gouttes à 10 de culture pour obtenir la réaction. L'humeur aqueuse de trois lapins normaux restait sans action sur le bacille d'Eberth.

« De ces recherches sur l'action agglutinante des larmes et de l'humeur aqueuse, deux faits sont à retenir : la possibilité d'obtenir la réaction avec un liquide privé de leucocytes, comme l'est l'humeur aqueuse, et la possibilité de faire disparaître cette propriété agglutinante d'une humeur, comme les larmes, en excitant son excrétion, c'est-à-dire en modifiant brusquement sa constitution ».



Mesure du pouvoir agglutinatif

Lorsqu'on veut mesurer exactement le pouvoir agglutinatif du sérum d'un typhique et le comparer chez le même sujet aux diverses périodes de la maladie ou de la convalescence, on a recours, comme l'indique M. Widal au procédé suivant :

On prépare une série de tubes contenant 1, 2, 3, 4, 5, etc, centim. cubes de bouillon stérile. On ajoute à chacun d'eux 1 goutte du sérum à examiner ; on ensemence avec une trace de culture typhique, on met à l'étuve et l'on examine de douze à cinq quarts d'heures après l'ensemencement. Si par exemple, le tube contenant 3 centim. cubes de bouillon donne des amas nets et si celui contenant 4 centim. cubes n'en donne pas, on peut conclure que le pouvoir agglutinatif de la liqueur étudiée s'exerce entre une goutte pour 60 et 1 goutte pour 80, (puisque 1 cent. cube correspond environ à 20 gouttes). Chez les typhiques ce pouvoir agglutinatif oscille en général entre 1 pour 60 et 1 pour 80. Il peut atteindre 1 pour 100, mais dépasse assez rarement cette limite. Cependant chez un malade convalescent depuis 6 mois, et

chez un autre guéri depuis 7 ans d'une fièvre typhoïde grave on a pu voir ce pouvoir agglutinatif dépasser 1 goutte pour 100. On peut arriver, par ces expérimentations sur les animaux, à donner au sérum une puissance agglutinative des plus intenses. Le sérum d'un âne fortement immunisé conservait cette propriété à 1 pour 4000 (Widal).

Chez les convalescents, ajoutent ces auteurs, on voit ce pouvoir agglutinatif s'abaisser en général et progressivement tomber à 1 pour 40, 1 pour 20, 1 pour 10 et même plus bas encore. On pourrait poursuivre plus loin encore et sans crainte d'erreur l'étude de la limite de décroissance du pouvoir agglutinatif. Des recherches ayant porté sur le sang de 10 sujets ont montré aux auteurs précédents que l'on pouvait mélanger à parties égales un bouillon et un sérum d'hommes indemnes de fièvre typhoïde,ensemencés avec le bacille d'Eberth sans voir la clarification s'opérer après 24 heures d'étuve.

Le bouillon, dans ces conditions, reste uniformément trouble.

Dans quelques cas, après un mélange en de telles proportions du bouillon et du sérum de convalescents de fièvre typhoïde, la culture se développe avec la plus grande peine ou même parfois le milieu reste stérile. Le même semble en ce cas doué de propriétés bactéricides.

Les propriétés bactéricides méritent de nous

arrêter un instant, elles auraient pu, s'il y avait eu dans tous les cas concordance des faits observés, conduire à un nouveau procédé de séro-diagnostic (Widal).



**Propriétés bactéricides du sérum au cours
ou dans la
convalescence de la fièvre typhoïde**

Nous ne pouvons mieux faire que de reproduire ici, in-extenso, les expériences entreprises à ce sujet. Il a quelques années, Stern, s'appuyant sur une série de numérations, a avancé que le sérum de gens indemnes de fièvre typhoïde était doué d'action bactéricide pour le bacille d'Eberth et que cette action diminuait notablement dans le sérum des convalescents de fièvre typhoïde.

Dans l'intention d'exploiter par la pratique ce fait en apparence paradoxal, les auteurs précédents, après avoir réparti en tubes stérilisés par dose de 1 cent. cube, le sérum de 10 personnes indemnes de fièvre typhoïde, le sérum de 9 typhiques, et celui de 12 convalescents de dothiéntérie, ontensemencé chaque tube avec le bacille d'Eberth, en procédant de la façon suivante : une culture sur gélose âgée de vingt-quatre heures, était délayée dans deux centimètres cubes d'eau distillée et stérilisée. Une série de fines goutelettes toujours de même calibre étaient pulvérisées dans ce mélange et chacune d'elles était abandonnée à un tube de sérum.

Pour savoir si un sérum avait détruit les bacilles ou les avait, au contraire, laissé végéter, une goutte de chacun d'eux était pulvérisée vingt-quatre heures après etensemencée dans un tube de bouillon vierge, le tout exposé à une température de 37°, suivant que le bouillon restait stérile ou était troublé. le sérum avait exercé ou non une action bactéricide sur le bacille typhique. Les résultats que les auteurs ont obtenu sont les suivants : dans 4 cas sur 10 les sérums d'individus n'ayant jamais été sous l'influence de l'infection typhique, se sont montrés bactéricides, dans les 6 autres cas ils ont laissé végéter les bacilles laissés à leur contact pendant vingt-quatre heures.

Les tubesensemencés avec les sérums de 12 convalescents sont restés stériles 5 fois sur 12 ; dans ces 5 cas ces sérums provenaient de malades convalescents depuis 15, 25, 28, 32 et 35 jours ; 7 fois les tubes de bouillon après 24 heures d'action furent troublés par le bacille d'Eberth ; le sérum provenait dans ces derniers cas de malades convalescents depuis 18, 19, 22, 23, 30, 41 jours et même depuis 6 mois.

Des résultats tout aussi disparates ont été obtenus lorsqu'onensemencait les sérums plusieurs jours et même plusieurs semaines après les avoir mélangés avec le bacille d'Eberth.

Comme conclusions, ces faits montrent que si on laisse le sérum agir sur les bacilles pendant

24 heures, on voit une action bactéricide s'exercer indifféremment tantôt avec le sérum des typhiques, tantôt avec le sérum d'individus indemnes. « *On ne peut, dans les conditions indiquées, tirer aucune loi de cette action bactéricide et aucun renseignement au point de vue pratique qui nous occupe. Il semble que dans un même sérum, propriétés immunisantes, bactéricides, agglutinatives jouissent entre elles d'une indépendance relative.* » (Widal et Sicard).



**De la fixation de la substance agglutinante
sur les albuminoïdes du sang
et les diverses humeurs de l'économie ⁽¹⁾.**

En filtrant, à travers une bougie de porcelaine, de l'urine, de la sérosité péricardique, du sérum typhique, on voit que cette filtration fait perdre à ces humeurs tout ou partie de leur pouvoir agglutinatif. Or, de toutes les parties constitutives des humeurs les matières albuminoïdes sont les mieux arrêtées au passage. D'autre part dans les humeurs pauvres en matières albuminoïdes telles que le *liquide* céphalo-rachidien, la salive, la réaction manque. Il était donc légitime de chercher si les substances albuminoïdes ne jouaient pas un rôle dans le phénomène de l'agglutination. Les auteurs précédents ont fait porter leurs recherches sur les substances albuminoïdes du sang.

Le plasma du sang circulant renferme trois albuminoïdes, le sérum albumine, le sérum globuline et la substance fibrinogène. Cette dernière n'existe pas dans le sérum. Dans l'acte de la coagulation, sous l'influence du fibrin ferment dégagé par les globules

(1) Widal et Sicard, Académie de médecine, 29 sept. 1896.

blanches, elle s'est dédoublée en fibrine qui forme la trame du caillot, en une globuline et peut-être en d'autres substances encore.

Par des expériences minutieuses, ces auteurs ont vu que dans le sérum, la globuline, isolée au moyen du sulfate de magnésie concentré, retenait en grande partie pour elle le pouvoir agglutatif, que l'albumine proprement dite, au contraire, ne semblait pas jouer grand rôle dans le phénomène de l'agglomération, à moins d'employer des sérums d'animaux puissamment immunisés, donnant par exemple des amas à 1 goutte de sérum pour 3.000 de culture.

Expérimentant, non plus avec le sérum, mais avec le plasma, qu'il est toujours facile d'obtenir en mélangeant, d'après le procédé d'Arthus et Pagès, 1,5 pour 1.000 environ d'oxalate de potasse au sang à son issue des vaisseaux : ils purent voir que le fibrinogène, isolé par le chlorure de sodium en solution, agglutine le bacille d'Eberth.

Ces auteurs, après avoir ainsi montré que dans le sang et les humeurs qui en dérivent la puissance agglutinative semblait surtout attachée au fibrinogène et à la globuline, ont étendu leurs recherches à une autre humeur : le lait, qui contient une substance albuminoïde autre que celle en solution dans le sang : la caséine.

Ils constatent, en précipitant la caséine et les

globules gras par le sulfate de magnésie en excès, que le liquide filtré, qui ne contient plus que l'albumine, a perdu son pouvoir agglutinatif, sauf pourtant si l'animal, fortement immunisé, donne un lait très puissamment agglutinatif.

La lactoglobuline, séparée par le chlorure de sodium à saturation de la caséine, et par le sulfate de magnésie de la lact albumine, donne nettement la réaction.

La caséine obtenue en additionnant le lait de 1 à 2 p. 1000 d'acide acétique, agglutine également fortement le bacille d'Eberth, mais ce pouvoir de la caséine disparaît, si on la chauffe soit dans le lait, soit dans sa solution aqueuse à 75°, quoiqu'il cependant la caséine puisse être portée à l'ébullition dans l'eau ou le lait sans précipiter.

« En résumé, les substances albuminoïdes, telles que le fibrinogène, la globuline ou la caséine, isolées des humeurs d'un typhique par les procédés ci-dessus indiqués; enlèvent à la liqueur primitive la propriété agglutinante et la retiennent à leur profit; elles l'abandonnent dans leur solution et la fixent de nouveau sur leur précipité. Voilà le fait acquis, Il n'intéresse pas seulement le médecin, mais encore le chimiste qui trouvera peut-être dans le phénomène d'agglutination, une réaction nouvelle pour l'étude si délicate des substances albuminoïdes. »

OBSERVATIONS

Nous avons pu, grâce à l'amabilité de MM. Lorrain, Ducazal, Apert, Griffon, Baillet internes des Hôpitaux, recueillir un certain nombre d'observations, et nous les publions, résumées, pour apporter quelques arguments de plus à la thèse que nous soutenons.

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de M. Lorrain, interne du service).

(Résumée).

Lucienne L..., 9 ans 1/2. Salle Gilléte, service du Dr d'Heilly Entrée le 29 août 1896. /

Pas d'antécédents.

Malade depuis 3 à 4 jours.

Présente l'aspect clinique d'une typhique.

Lassitude générale. Langue saburrale, rouge sur les

bords. Diarrhée, rate hypertrophiée. Râles de bronchite disséminés. Pas de taches rosées. Tempér. 40° 2.

30 août. — Le lendemain de son entrée, c'est-à-dire le 4^e ou 5^e jour de la maladie, on fait l'épreuve du séro-diagnostic. 1 goutte de sérum à 10 gouttes de culture fut laissée en contact pendant une demi-heure, mais l'examen extemporané ne laisse voir que des bacilles mobiles. Pas d'amas.

1 et 2 septembre. — Fièvre persiste ; symptômes précédents également. Taches rosées apparentes.

3 septembre. — On fait l'épreuve du séro-diagnostic. Réaction type à 1 goutte pour 10. Amas très nets.

12 septembre. — Mort après complications broncho-pneumoniques ; ulcérations intestinales types de dothiéntérie.

Cette observation met bien en lumière ce fait sur lequel a insisté souvent M. Widal, à savoir : que lorsque les symptômes cliniques persistent, un séro-diagnostic négatif ne permet pas, au début de la maladie, de trancher le débat ; mais il faut répéter l'examen les jours suivants, et ne conclure définitivement que lorsque l'on arrive au 10^e ou 12^e jour du début de la maladie.

Ici, la réaction s'est produite dans les limites que nous avons indiquées au cours de notre thèse, c'est-à-dire au 7^e jour de la maladie.

OBSERVATION II

Due à l'obligeance de M. Lorrain, interne du service
(Résumée).

E. Boisar, 8 ans. Salle Gillette, service de M. le docteur d'Heilly. Entrée le 24 septembre.

Malade depuis 8 jours.

Symptômes de dothiémentérie douteux.

Langue blanche, peu de ballonnements, peu de diarrhée. Pas de râles de bronchite, pas de rate hypertrophiée.

Un diagnostic clinique n'aurait pas pu être posé en toute certitude, la température du matin n'étant que de 37°5 et la température rectale, le soir, dépassant à peine 38°.

Le lendemain, 24 heures après, c'est-à-dire le 25 septembre. Examen d'une goutte de sérum dans 10 gouttes de culture typhique ; amas très nets. Résultat absolument positif. Le diagnostic dothiémentérique est alors posé.

25 septembre, au soir. — La température atteint 40°; la petite malade présente de la stupeur et de l'abattement. Présence notable d'albumine dans les urines.

26 septembre. — Température baisse, et marche rapide vers l'apyrexie.

28 septembre. — Plus de fièvre, plus de stupeur. La

convalescence s'accuse et le 23 octobre, c'est-à-dire un mois après, la petite malade quitte l'hôpital entièrement guérie.

Ci-joint la courbe de température.



26 octobre: — C'est-à-dire le jour de la sortie de la malade, un mois environ après le début de la défervescence, recherche de la réaction que M. Lorrain trouve très nettement positive.

Cette observation met en relief deux points importants : un diagnostic de certitude à côté de symptômes cliniques très douteux, et la réaction existant encore un mois après le début de la défervescence, comme en reste dans la plupart des cas.

OBSERVATION III

Due à l'obligeance de M. Lorrain, interne du service.
(Résumée).

Chanep, 9 ans, salle Gillette, service de M. d'Heilly.
Entrée le 29 septembre.

Malade depuis 8 jours.

N'a aucun signe positif de dothiéntérie. Diagnostic douteux.

Le lendemain, 30 septembre. — Recherche de la réaction de Widal ; résultats positifs à 1 pour 10. Taches rosées très légères apparaissant.

Les jours suivants, la température baisse rapidement, pour atteindre et rester à 37°, le 6 octobre.

OBSERVATION IV

Due à l'obligeance de M. Ducazals, interne du service.
(Résumée).

Hani, âgé de 34 ans, entre à l'hôpital Andral, service de M. le docteur Mathieu.

Pas d'antécédents héréditaires ; mais dans ses antécédents personnels de fortes bronchites tous les hivers ; toux et crachats très fréquents.

Début de la maladie actuelle il y a 15 jours. Pas de céphalée. La rate n'est pas hypertrophiée. Pas de taches

rosées. Un peu de diarrhée, râles de bronchite disséminés.

Température à l'entrée oscillant entre 37° et 40°. Le diagnostic était donc fort difficile à poser. L'absence de taches rosées, d'hypertrophie de la rate et les antécédents personnels de bronchite suspecte faisaient hésiter entre une dothiéntérie ou une tuberculose à marche rapide.

Le séro-diagnostic n'a pu être fait à cette époque. Il aurait très probablement tranché le début, mais a pu servir le 26 octobre, date à laquelle M. Ducazals l'a pratiqué et a affirmé le diagnostic rétrospectif de dothiéntérie, chez le malade devenu apyrétique.

OBSERVATION V

Due à l'obligeance de M. Ducazals interne, du service,
(Résumée)

Hien L..., 32 ans, entre le 12 octobre hôpital Andral, service de M. le Dr Mathieu.

Antécédents héréditaires de tuberculeux.

N'a jamais eu une santé très solide. Sujet à s'enrhumer très fréquemment. Presque tous les hivers, quelques filets de sang dans ses crachats.

A l'entrée, céphalée, un peu de diarrhée, langue saburrale. Quelques râles de bronchite. Température oscillant entre 39° et 40°.

Diagnostic hésitant. L'épreuve du séro-diagnostic n'a

pu être faite à ce moment. Pratiquée le 26 octobre, la réaction s'est montrée négative même à la dose de 3, 4 et 5 gouttes de sérum pour 10 de culture.

La malade était alors apyrétique depuis six jours. La température s'était du reste rapidement abaissée.

La ponction de la rate n'a pas été faite.

On peut cependant affirmer que ce malade n'a pas eu la fièvre thyphoïde, la réaction ne s'effaçant jamais aussi rapidement au cours de la convalescence. C'est donc là un cas négatif à enregistrer qui aurait permis dès le début d'écarter le diagnostic de dothiéntérie.

OBSERVATION VI

Due à l'obligeance de M. le Dr Charrier, chef de clinique du professeur Dieulafoy (Résumée).

M. le docteur Charrier rapporte le cas d'une jeune malade qu'il vit en consultation avec le professeur Dieulafoy. On était au 10^e jour du début d'une maladie s'accompagnant seulement de fièvre oscillant entre 39° et 40° sans épistaxis, sans céphalée, sans diarrhée, sans taches rosées, sans hypertrophie notable de la rate, avec quelques râles de bronchites récents.

Il n'était pas possible de porter en l'état un diagnostic positif de dothiéntérie.

Le séro-diagnostic par l'examen extemporané à 1 pour 10, permit de constater des amas très nets.

Le diagnostic de fièvre typhoïde fut alors affirmé et les événements (marche de la fièvre, apparition tardive de taches rosées) le confirmèrent.

OBSERVATION VII

Due à l'obligeance de M. Apert, interne du service.

Hôtel-Dieu, service du professeur Dieulafoy, 22 oct.
Jeune fille de 19 ans. — 17^e jour du début d'une fièvre typhoïde ayant évolué classiquement.
Séro-diagnostic positif.

OBSERVATION VIII

Due à l'obligeance de M. Apert, interne du service.

Hôtel-Dieu, service du professeur Dieulafoy, 22 oct.
Jeune homme de 17 ans. — 22^e jour de convalescence d'une fièvre typhoïde également classique.
Séro-diagnostic positif.

OBSERVATION IX

Due à l'obligeance de M. Baillet, interne du service.

P..., 20 ans. domestique, entre le 14 août 1896, hôpital Necker, salle Delpech, service de M. Huchard.

Pas de maladies antérieures.

Entre au 4^e jour de la maladie, symptômes d'embarras gastrique plutôt que de dothiéntérie, pas de stupeur, pas de réaction fébrile prononcée (température oscillant entre 38° et 37°), pas de taches rosées, pas de diarrhée. Le diagnostic porté fut au début : embarras gastrique, mais le séro-diagnostic positif le 20 août, alors que le malade, était à peu près apyrétique, fit porter celui de dothiéntérie.

Il y eut, du reste, le 29 août, une rechute des plus nettes après un repas un peu copieux.

L'épreuve du séro-diagnostic peut donc permettre dans ces cas douteux d'embarras gastrique ou de fièvre typhoïde, de surveiller la convalescence, si souvent entravée par les excès de régime.

OBSERVATION X

Due à l'obligeance de M. Baillet, (interne des hôpitaux).—
Personnelle.

X..., âgée de 7 ans, habitant Clamart, prise d'accidents mal caractérisés, vers le 8 septembre, au bord de la mer.

12 jours après estramenée à Paris ; on diagnostique après consultation : méningite tuberculeuse.

L'hypertrophie notable de la rate, fait songer à la possibilité d'une dothiéntérie. M. Baillet, fait le 20^e jour de la maladie, alors que la respiration et le pouls étaient irréguliers et discordants, que la constipation continuait, l'épreuve du séro-diagnostic. Résultat positif.

L'enfant, 10 jours après était apyrétique. Guérison vers le milieu d'octobre.

Nous rapprocherons de ce cas si instructif l'observation suivante :

OBSERVATION XI

Due à l'obligeance de M. Sicard, interne des hôpitaux.
(Personnelle).

P. C., âgé de 11 ans, habitant Courb.

Personnellement, aucune maladie antérieure, mais dans la famille, bacillose.

Est pris vers le commencement de novembre 1896, de céphalée intense ; d'anorexie. Quelques vomissements, plutôt de la constipation. Lassitude générale, traîne durant quelque temps, reste au lit quarante-huit heures, et, après purgatif, peut retourner à l'école durant 2 jours.

Mais les maux de tête très violents continuent, l'enfant est nerveux. Un médecin consulté craint une méningite. Le repos au lit est ordonné.

Pas de diarrhée, pas de taches rosées, température

39°, pouls rapide, 130 à 140 par minute ; respiration normale, 17 à 18 par minute ; l'enfant porte fréquemment la main à la tête ; le ventre n'est nullement ballonné ; un peu d'hypertrophie splénique ; pas de râles, pas de bronchite.

Dans ces circonstances, on pratique cependant l'épreuve du séro-diagnostic le 9 novembre. Résultat positif. Les bains aussitôt employés ont atténué tous les symptômes. Le 19 novembre apparaissent des taches qui confirment le diagnostic porté.

OBSERVATION XII

(Due à l'obligeance de M. Griffon, interne des hôpitaux)

C... Em., 34 ans, papetier, service de M. de Gennes, hôpital Necker.

Céphalalgie. Se plaint depuis 5 ou 6 jours de faiblesse, vertige et fièvre. A eu quelques frissons, les jours précédant son entrée à l'hôpital.

Etat typhique. Rate grosse, quelques taches rosées lenticulaires. pas de diarrhée. Foyer de râles sous-crépitant, base dr.

Séro-diagnostic négatif, le diagnostic grippe est alors porté : 3 jours après, défervescence et guérison complète.





CONCLUSIONS

1° Il existe désormais pour la fièvre typhoïde un nouveau procédé de diagnostic : le *séro-diagnostic de Widal*, confirmé déjà en France et à l'étranger.

2° Il consiste à provoquer la formation d'amas bacillaires, par le mélange en proportions variables d'un sérum typhique à une culture en bouillon de bacilles d'Eberth.

3° La *réaction de Widal positive*, obtenue avec le sang d'un malade n'ayant jamais eu la dothiènementie doit être considérée comme un signe de certitude de la fièvre typhoïde.

4° La *réaction de Widal négative*, obtenue avec le sérum d'un malade suspect « fournit une probabilité contre le diagnostic de fièvre typhoïde, mais « ce n'est qu'une probabilité, surtout si la recherche « a été faite dans les premiers jours de la maladie ; « l'examen doit être alors répété les jours suivants. « La probabilité est d'autant plus grande que l'exa-

« men est pratiqué à une époque plus avancée de la
« maladie (Widal, Congrès de Nancy).

5° Le moment d'apparition de la réaction est compris en général entre le 7° et le 9° jour de la maladie (on l'a observée pourtant au 3°, 4°, 5°, 6° jour de début). Sa disparition est beaucoup plus irrégulière, elle varie de trois semaines après la défervescence, à sept et même dix ans (date extrême à laquelle on l'a fait jusqu'à présent constatée).

6° La *réaction de Widal*, envisagée à un point de vue plus générale doit être considérée non comme une *réaction d'immunité* (« Immunitaetsreaction » des Allemands), mais comme une *réaction d'infection* (Widal).

7° En nous éclairant sur un point de pathologie générale infectieuse, la réaction de Widal a donné à la médecine un moyen de diagnostic des plus utiles pour la fièvre typhoïde.

Paris, le 9 novembre 1896.

Vu : Le Doyen,
BROUARDEL.

Le Président de la Thèse,
DIEULAFOY.

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE

Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde, par Fernand Vidal. Société médicale des Hôpitaux, 26 juin 1896 et *Presse Médicale*, du 27 juin 1896.

Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. Société médicale des Hôpitaux du 3 juillet et les suivantes.

Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde, Nicolle et Halipré. *Normandie Médicale*, 15 juillet 1896 et *Presse Médicale*, 25 juillet 1896.

Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde (à propos d'une modification proposée par MM. Nicolle et Halipré), par M. Vidal. *Presse Médicale*, 29 juillet 1896.

Achard et Bensaude. — Présence de la propriété agglutinante dans le lait des nourrices atteintes de fièvre typhoïde.

Thiercelin et Lenoble. — Id., id.

Widal et Sicard. — Présence de la réaction agglutinante dans la sérosité des vésicatoires, le sérum et le sang desséchés des typhiques.

Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde, par M. Vidal. Congrès de Nancy, 8 août 1896. *Presse Médicale*, 8 août 1896.

Absence de la réaction agglutinante par le sang d'un fœtus issu d'une mère morte de fièvre typhoïde hyper-toxique, par M. G. Etienne, (*Presse Médicale*, 12 septembre 1896).

Séro-diagnostic dans la fièvre typhoïde, par M. P. Haushalter (*Presse Médicale*, 30 septembre 1896).

Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoïdes du sang et des humeurs des typhiques, par MM. Widal et Sicard. Académie de Médecine, communication par M. Dieulafoy, 29 septembre 1896. *Presse Médicale*, 30 septembre 1896.

Sur la présence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et divers liquides de l'organisme, par MM. Ch. Achard et Bensaude. Académie des sciences, 28 septembre 1896, *Presse Médicale*, 0 septembre 1896.

Recherches sur les propriétés agglutinative et bactéricide du sérum, des convalescents de fièvre typhoïde, par MM. Widal et Sicard. Société médicale des Hôpitaux, 1890 et 1896. *Presse Médicale*, 10 octobre 1896.

Séro-diagnostic et séro-pronostic de la fièvre typhoïde, par M. Catrin. (Société médicale des Hôpitaux, 16 oct. 1896 et *Presse Médicale*, 17 octobre 1896.

Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. Thiroloix. (*Presse Médicale*, 4 novembre 1896).

Séro-diagnostic de la fièvre typhoïde chez le fœtus, par MM. Charrier et Apert, *Presse Médicale*, 11 novembre 1896.

Bordet. Annales de l'Institut Pasteur, 1895, 1896.

Ueber die specifische Immunitaetsreaction der Typhus bacillen, par MM. Pfeiffer et Koll. *Zeitschrift für Hygiene*, 1896, B. 21. H. 2, p. 203.

Active und passive Immunita et gegen Cholera und Typhus, etc., par M. Grüber. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1895, nos 41 et 42, p. 183 et 201.

Société royale de Londres, M. Durham, 3 janvier 1896,
Zur Differentialdiagnose der Typhusbacil, vermittels Serums der gegen Typhus immunisichen Thiere, par MM. Pfeiffer et Koll. *Deutsche medicinische Wochenschrift*, 19 mars 1896, p. 185.

Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und des Typhusbacillus, par MM. Grüber et Durham. *Münchener medicinische Wochenschrift*, 31 mars 1896, p. 285.

New-Orléans, Medical and surgical Journal. Sero-diag. de la fièvre typh. *Dupaquier*. Septembre 1896.

Bebi. — Gazetta degli Ospedali, 20 septembre, n° 113.
Sero-diagnostica del tifo.

Pugliesi. — Riforma medica. Sur le diagn. du typhus par le sérum, 2 oct., page 117.

Thoeten et Milles. — Clinique belge. Quelques nouvelles applications de la méthode de séro-diagn. de Widal, 3 septembre 1896.

Wyatt Johnston. — Conseil d'hygiène de Québec.

Grünbaum — The Lancet, 19-sept. 1896.

